

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Opiopeptinas: Una Familia de Péptidos Opioides en Busca de Función

* J. Pablo Huidobro-Toro

Desde hace ya muchos años los farmacólogos se han preguntado porqué un alcaloide extraído del opio como es la morfina, produce analgesia e induce un estado psíquico tal que nos hace menos susceptibles a las dificultades de la vida y del dolor humano. La respuesta a esta intrigante pregunta parece estar íntimamente relacionada con una familia de sustancias, los péptidos opioides, que aparentemente funcionan como transmisores o modulares en las vías de percepción y elaboración de la respuesta sensorial al dolor. Se cree que la morfina, en virtud de su particular estructura química, puede unirse con alta afinidad y selectividad a receptores endógenos específicos para algunos de estos péptidos, y desencadenar de esta forma una respuesta que se traduce en la sedación eufórica y analgésica tan característica de esta droga y de sus derivados por substitución química.

I. LOS PEPTIDOS OPIOIDES (OPIOPEPTINAS)

Hoy en día conocemos tres clases o familias de péptidos opioides. Como es de esperar en el caso de sustancias que cumplen una función muy especializada en la fisiología cerebral, estos péptidos no se sintetizan en todas las células, sino que están ubicados en grupos neuronales muy definidos. Los niveles más altos de los péptidos opioides se encuentran en la hipófisis e hipotálamo, en el sistema límbico y en la médula espinal. En la periferie estos compuestos se concentran en los plexos intestinales, en la médula suprarrenal, la retina, el corpúsculo carotídeo y en la placenta.

Los tres tipos de péptidos opioides corresponden a las **encefalinas**, la **B-endorfi-**

na y las **dinorfinas**. Estructuralmente estos compuestos tienen en común, los cuatro primeros aminoácidos de su cadena peptídica que corresponden a la secuencia: tirosina - glicina - glicina - fenilalanina (Tabla 1). Con el uso de modernas técnicas de biología molecular y del ADN recombinante, se ha detectado el gene que codifica el ARN mensajero de estos péptidos y se han puesto en evidencia las estructuras primarias de las proteínas precursoras de estos péptidos. Las moléculas proprecursoras de cada una de estas sustancias son proteínas de hasta 50.000 dalton que por degradación enzimática selectiva originan los productos activos. La presencia de péptidos **opioides** en los terminales de algunos grupos neuronales ha dado lugar al concepto de tres vías opiopeptidérgicas diferentes e independientes: la encefalinérgica, la B-endorfinérgica y la dinorfinérgica.

Las encefalinas

Existen cuatro encefalinas naturales: la metionina y la leucina encefalina, la metionina encefalina - arg⁶ - fen⁷ y el octapéptido (ver Tabla 1). Las neuronas encefalinérgicas son de axón corto y están distribuidas en varias regiones del SNC desde corteza, sistema límbico, médula espinal y glándula suprarrenal. Se cree que estos péptidos ejercen una acción inhibitoria sobre otros terminales nerviosos. Las encefalinas podrían participar en la neuromodulación del dolor, particularmente a nivel de la médula espinal donde se ha establecido que estos péptidos inhiben la liberación de la sustancia P, un neuropéptido que probablemente actúa como el neurotransmisor de la neurona aferente primaria sensitiva. Si bien las encefalinas producen una analgesia de pequeña magnitud y fugaz, estos pentapéptidos imitan a la morfina en una variedad de ensayos neuroquímicos como es la regulación de la liberación de noradrenalina y la acetilco-

* Laboratorio de Farmacología, Depto. de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, P. Universidad Católica de Chile.

lina. Parte de la escasa analgesia producida por estos productos parece deberse a una muy rápida degradación por enzimas proteolíticas relativamente específicas para estos péptidos.

B-endorfina

Este es un péptido de 31 aminoácidos (Tabla 1) que se localiza fundamentalmente en el lóbulo anterior de la hipófisis desde donde se secreta al torrente sanguíneo concomitantemente con la ACTH. El gen precursor de ACTH contiene la secuencia de la B-lipotropina, molécula que origina a la B-endorfina por degradación proteolítica. Este neuropéptido imita en todo la farmacología de la morfina: por ejemplo, la B-endorfina produce analgesia, depresión del centro respiratorio y cardiovascular, es un agente antidiarreico y antidiurético, produce euforia, tolerancia y dependencia física a su uso crónico. La B-endorfina por vía sistémica mejora el síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de la morfina. Se cree que la B-endorfina al ser co-secretada con la ACTH de la hipófisis, es una neurohormona que participaría en algunas respuestas de stress y que además podría ser un neuroregulador de algunas funciones como es el balance hidrosalino, la mantención de la presión arterial, el tono y actividad peristáltica intestinal, la modulación del dolor, etc.

Dinorfinas

Este es un grupo de 3 péptidos que contienen en su grupo amino terminal la se-

cuencia de la leucina encefalina (Tabla 1). Estudios inmunocitoquímicos con anticuerpos para estos péptidos demostraron que estos productos se sintetizan principalmente en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y que se concentran en el lóbulo posterior de la hipófisis. En humanos, las dinorfinas también se concentran en los ganglios basales, la sustancia nigra y la placenta. Recientemente se ha aclarado que las neuronas del núcleo magnocelular del hipotálamo cosintetizan vasopresina y dinorfina, pero que ambos péptidos se procesan a partir de precursores diferentes. Si bien es cierto que las dinorfinas no producen analgesia supraespinal, estos compuestos producen una potente y prolongada analgesia por vía intratecal. Las dinorfinas son los péptidos opiáceos más potentes para modificar la liberación de acetilcolina desde los plexos intestinales con actividad del orden de 100 veces la potencia de la morfina y 1000 veces la potencia de la leucina encefalina.

Es conveniente agregar que si bien se conocen tres dinorfinas, la dinorfina A, la dinorfina B y la alfa neo endorfina, no se ha aclarado aún si todos estos compuestos son fisiológicamente activos. Mediante estudios inmunocitoquímicos se ha podido determinar que las células hipotalámicas del núcleo supraóptico y del paraventricular cosintetizan estos tres productos, los cuales se piensa podrían ser coliberadores. La razón aparente de esta hipótesis es que estas 3 opiopeptinas se generan a partir de un precursor común, pero diferente al de los otros péptidos opioides.

TABLA 1

SECUENCIA DE AMINOACIDOS DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES (OPIOPEPTINAS)

(Clasificación basada en los genes precursores de las opiopeptinas)

1. Enkefalinas (productos derivados del gen pro enkefalina A):

- | | | |
|-------------------------|---|---------------------------------|
| a) metionina enkefalina | : | tir-gli-gli-fen-met |
| b) leucina enkefalina | : | tir-gli-gli-fen-leu |
| c) heptapéptido | : | tir-gli-gli-fen-met-arg-fen |
| d) octapéptido | : | tir-gli-gli-fen-met-arg-gli-leu |

2. B-endorfina (derivada del gen pro opio-melano-cortina)

- | | | |
|----------------|---|--|
| a) B-endorfina | : | tir-gli-gli-fen-met-treo-ser-glu-lis-ser-glutmn-treo- |
| | : | pro-leu-val-treo-leu-fen-lis-asparg-ala-ileu-ileu-lis- |
| | : | asparg-ala-hist-lis-lis-gli-glutmn. |

3. Dinorfina (péptidos derivados del gen pro enkefalina B):

- | | | |
|------------------|---|--|
| a) dinorfina A | : | tir-gli-gli-fen-leu-arg-arg-ile-arg-pro-lis-leu-lis-trip- |
| | : | asp-asparg-glutmn. |
| b) dinorfina B | : | tir-gli-gli-fen-leu-arg- arg- glutmn-fen-lis-val-val-treo- |
| | : | arg-ser-glutmn-glu-arg-pro-asparg-ala-tir-tir-glu- |
| | : | glu-leu-fen-asp-val. |
| c) neo-endorfina | : | tir-gli-gli-fen-leu-arg-lis-ser-pro-lis. |

II. RECEPTORES OPIOIDES Y OPIOPEPTIDERGICOS: VIAS NEURONALES

El concepto de un receptor opiáceo endógeno para las drogas narcóticas precedió por muchos años a la purificación, aislamiento e identificación de los péptidos opioides. Los farmacólogos en su afán de buscar el analgésico ideal clasificaron las drogas narcóticas de acuerdo con su estructura y con sus efectos neurofarmacológicos. La síntesis de los antagonistas opiáceos, preparó el camino de la hipótesis de los receptores múltiples a los opiáceos. Esta teoría discute subtipos de receptores opiá-

ceos, los llamados receptores μ , los receptores K y los receptores σ - opiáceos, responsables de la sintomatología neurofarmacológica producida por la morfina, las ketociclazocinas y la N-alilnormetazocina respectivamente. Las principales acciones de un agonista μ - opiáceo son la analgesia supraespinal, euforia, bradicardia, hipotermia, depresión respiratoria e indiferencia. Las acciones de un agonista K -opiáceo incluyen sedación, miosis, analgesia a nivel espinal y disminución del tono de los reflejos. Las respuestas características de un opioide- σ son: midriasis, taquicardia y manía, un efecto que en cierta forma puede analogarse a la estimu-

lación psicotomimética de algunos opioides en humanos.

Respecto a las opiopeptinas, no está del todo aclarado el/los subtipos de receptores opiáceos que activarían estos productos. Debido a la gran similitud de actividad farmacológica entre la morfina y la B-endorfina muchos investigadores afirman que la B-endorfina activaría, en analogía a la morfina, preferencialmente los receptores μ -opiáceos. Por otro lado, se piensa que las encefalinas actuarían sobre un subgrupo de receptores opiáceos, los receptores δ -opiáceos que reconocerían fundamentalmente la secuencia de aminoácidos en el segmento amino terminal, común a todos los péptidos opioides. En relación a las dinorfinas, varios estudios muy recientes concluyen que estos péptidos tienen selectividad y relativa especificidad por el receptor K-opiáceo.

Estudios bioquímicos han dado amplio apoyo a los estudios neurofarmacológicos y distinguen la existencia de al menos 3 subclases de receptores opiáceos. Los resultados de estudios de ligamen señalan que el sitio de reconocimiento de las encefalinas es diferente e independiente del receptor μ (B-endorfina) y K-opiáceo (dinorfinas), consolidando la existencia de receptor δ para las encefalinas. Es evidente entonces, que cada subtipo de péptidos opioides podría activar un tipo de receptores diferentes. Respecto a un ligando endógeno para el presunto receptor σ -opiáceo, nada se sabe aún en detalles.

La hipótesis de la naturaleza heterogénea del receptor opiáceo ha planteado preguntas que vale la pena ahondar. ¿Existirían varios subtipos de receptores opiáceos independientes al estilo del receptor alfa y beta 44 adrenérgico o de los receptores histaminérgicos o se trataría de un complejo macromolecular que contiene varias subunidades las que se expresarían en forma diferencial en algunas neuronas y tejidos? ¿Cuáles son los mecanismos

post-receptoriales para cada uno de estos subtipos de receptores?

Respecto a la naturaleza química de los receptores opiáceos, farmacólogos y bioquímicos han hecho en los últimos años grandes esfuerzos por aislar y purificar estos receptores con el afán de conocer más a fondo sus propiedades y el mecanismo molecular de su funcionamiento. A pesar de los vastos esfuerzos realizados, aún no se ha podido solubilizar con éxito estos sitios sin pérdidas significativas de material y con la preservación total de las propiedades funcionales de estos sitios. En todo caso, estudios bioquímicos indican que estos receptores están íntimamente alojados en las membranas y que se componen de una parte proteica y de una fracción lipídica. Aún no se sabe si los lípidos son parte integral de este receptor o si ellos tienen la función de anclar y de darle una determinada configuración al receptor en las membranas biológicas. Los estudios bioquímicos también han aclarado que el/los receptores se modifican por iones; en particular el ion Na^+ juega un papel crítico en las propiedades funcionales del receptor.

III. MECANISMOS DE ACCION

El modo de acción de estos compuestos es aún desconocido. Si bien es cierto que estos péptidos han abierto el camino para entender cómo la morfina produce analgesia, el mecanismo de acción de los péptidos opioides permanece aún nebuloso. Se puede pensar que si estas sustancias están presentes en determinadas vías neuronales ellas podrían ser liberadas de la célula mediante impulsos nerviosos y cumplir una función de neurotransmisores. La existencia de receptores específicos para estos péptidos y las drogas opiáceas respalda y da peso a esta hipótesis. Existen algunas evidencias experimentales que

apoyan esta tesis, particularmente para las encefalinas, pero los datos no son aún suficientemente convincentes. Ha resultado especialmente difícil demostrar que los péptidos opioides se liberan frente a determinados estímulos ya sea químicos o eléctricos. Si bien los métodos radioinmunológicos usados para cuantificar estas sustancias son suficientes para detectar los péptidos en diferentes áreas del cerebro, la sensibilidad de estos métodos no es precisa como para recoger las mínimas cantidades que se liberan al medio extra celular. Por otro lado, no está aún aclarado si los péptidos opiáceos una vez secretados de sus lugares de almacenaje actuarían en receptores opiáceos ubicados a nivel pre o postsináptico respecto a la neurona opiopeptidérgica. De hecho aún se debate activamente la posibilidad de que si algunos receptores opiáceos se ubican presinápticamente, es probable que los péptidos opioides desempeñen el papel de reguladores de la liberación de otros neurotransmisores más que un rol de neurotransmisores propiamente tales. Una posibilidad muy interesante y novedosa es la idea que algunas neuronas puedan liberar de sus terminales axonales más de un neurotransmisor. Existen sólidas evidencias neurohistoquímicas y citoimmunológicas que demuestran la coexistencia de un péptido con actividad biológica junto con un neurotransmisor "clásico" en un mismo terminal sináptico. En el caso de los péptidos opioides, el mejor ejemplo de la cohabitación neuronal lo constituyen las encefalinas y las catecolaminas en la médula suprarrenal, donde se ha demostrado concluyentemente que las encefalinas se co-almacenan y liberan simultáneamente con las catecolaminas. Ambos compuestos se han detectado en una misma vesícula del terminal nervioso en la médula suprarrenal.

Respecto al mecanismo más íntimo de acción de estos neuropéptidos, experimentos electrofisiológicos demuestran que en

la gran mayoría de las células sensibles a la acción de estos productos, los péptidos opioides causan una disminución de la actividad eléctrica neuronal, efecto concordante con el hecho que las drogas narcóticas son depresoras de la excitabilidad neuronal en el SNC. El efecto netamente inhibitorio de estos neuropéptidos y de los opiáceos en general, se ha explicado invocando varios mecanismos:

1. hiperpolarización de la membrana celular, acción que no podría estar mediada por el incremento de una corriente de cloro;
2. disminución del influjo intracelular de Ca^{++} en el momento de la depolarización de un terminal sensible a opiáceos. Esta posibilidad podría explicarse pensando que los opiáceos bloquean un canal de Ca^{++} presináptico lo que se traduciría en una perturbación del mecanismo de liberación de otros neurotransmisores que son dependientes del influjo intracelular de Ca^{++} . Experimentos usando la técnica de la fijación del voltaje intracelular indican que en algunas neuronas sensibles a los péptidos opioides, particularmente neuronas del plexo mientérico de diferentes roedores, el efecto inhibitorio de los opioides se debe a una disminución de una corriente de K^+ la que indirectamente produciría una disminución del influjo de Ca^{++} . Experimentos bioquímicos y neurofarmacológicos han demostrado que los opiáceos modifican el metabolismo del Ca^{++} en membranas aisladas de terminales sinápticos centrales;
3. inhibición de la actividad de la enzima adenil ciclasa. Esta enzima genera el AMPcíclico, sustancia que se piensa puede actuar como un segundo mensajero intracelular. Existen hasta la fecha evidencias electrofisiológicas y neuroquímicas que apoyan estas 3 posibilidades, pero aún no

está claro en una determinada célula, o mejor dicho en un determinado subtipo de receptor opiáceo, cuál de estas posibilidades opera. Desde un punto de vista teórico, se podría esperar que cada subtipo de receptores tenga un mecanismo diferente de transducción y que por lo tanto los receptores para los péptidos opioides puedan usar más de un mecanismo de acoplamiento intracelular.

IV. SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES

Es necesario admitir que si bien conocemos muchos detalles de la localización, biosíntesis y receptores de los péptidos opioides, la/las funciones fisiológicas de esta familia de sustancias permanece aún largamente desconocida. Desde un punto de vista histórico siempre se ha relacionado a los péptidos opioides con la modulación de la percepción del dolor, y de hecho todos estos compuestos en mayor o menor grado son analgésicos. Por ejemplo, la B-endorfina inyectada directamente en los ventrículos cerebrales o en la zona del periacueducto produce analgesia en humanos y en animales de experimentación en concentraciones hasta 100 veces menores que la morfina; la dinorfina y la B-endorfina producen una potente y prolongada analgesia cuando se inyectan intratecalmente en la médula espinal. Estas evidencias hacen pensar que estos neuropéptidos pueden de alguna forma modular la sensación del dolor. Por otra parte, existen buenas evidencias para suponer que los péptidos opioides están relacionados con el efecto placebo, con algunos tipos de acupuntura y con la analgesia producida por la estimulación eléctrica de la región del periacueducto. No está aún claro cual de estos neuropéptidos se movilizaría endógenamente en el caso del efecto placebo, en la acupuntura, o en las experiencias de la vida diaria que se traducen en situa-

ciones analgésicas. Los niveles de B-endorfina plasmática son insuficientes como para explicar un efecto analgésico; si bien la concentración de B-endorfina circulante puede elevarse en determinadas condiciones hasta 10-50 veces su valor basal, estos niveles son aún bajos para alcanzar la concentración crítica necesaria para producir analgesia efectiva. Tal vez, la concentración analgésica de B-endorfina no debiera ser medida en el plasma sino en el líquido céfalo raquídeo, o en las regiones del sistema límbico y del rafe donde existe una alta concentración de los presuntos receptores opiáceos involucrados en las vías analgésicas. Por ejemplo, se sabe que los niveles plasmáticos de B-endorfina aumentan considerablemente al término de la preñez, y que se incrementan más al momento del parto, pero aún no se ha logrado establecer si estos niveles plasmáticos de B-endorfina son los responsables de la sensación de euforia y elación post-parto.

Los péptidos opioides parecen estar relacionados con el stress, pero aún desconocemos cómo. Se ha demostrado ampliamente que en situaciones de stress se libera concomitantemente al territorio sanguíneo B-endorfina y ACTH de la hipófisis. Incidentalmente, los mismos mecanismos que regulan la secreción de ACTH también modifican la liberación de B-endorfina de la hipófisis. Se cree que parte de la respuesta de stress desencadenada por la ACTH se ejerce en forma concertada con la B-endorfina actuando a través de mecanismos centrales y periféricos. En este contexto, los péptidos opioides parecen estar involucrados en el shock cardiovascular de origen hipovolémico, séptico o insulínico, en el shock espinal y en la génesis de infartos cerebrales. La pronta administración de un potente antagonista para las opiopeptinas como es la naloxona, revierte y hasta cierto punto previene la gravedad de estas condiciones. Particularmente interesante es el hallazgo

que la naloxona produce una significativa e inmediata hipertensión que en los casos de humanos en shock hipovolémico o séptico ha alcanzado reconocida utilidad terapéutica.

Mucho se ha especulado que los niveles endógenos de las opiopeptinas podrían estar relacionados con el desarrollo de algunas enfermedades mentales como son algunas formas de esquizofrenia y estados maníaco-depresivos y especialmente con las personas que se hacen dependientes de la morfina y derivados. En estudios clínicos bien controlados se ha logrado demostrar por ejemplo que la naloxona mejora significativamente las alucinaciones auditivas de pacientes esquizoides, lo que se ha interpretado como evidencia de que las opiopeptinas están de alguna forma relacionadas con la sintomatología de ciertas enfermedades mentales. Por otro lado, la administración de B-endorfina induce un estado cataléptico que es reminiscente a ciertas situaciones de catalepsia presentes en pacientes con esquizofrenia. Por otro lado, se ha podido demostrar que la B-endorfina mejora el síndrome de privación de morfina en pacientes tolerantes y dependientes del opio, lo que pudiera indicar una deficiencia de opiopeptinas en estos pacientes.

Todas estas evidencias consideradas como un todo permiten suponer que los péptidos opioides están relacionados con una variedad de procesos fisiológicos y tal vez trastornos patológicos, aunque no es aún evidente el rol de estos péptidos en el stress, shock, esquizofrenia, obesidad, úlceras gastrointestinales, etc. No está aún aclarado tampoco si las opiopeptinas serían desencadenantes de estas situaciones o si ellos actuarían en conjunto con otros compuestos. Por otro lado, no sabemos si estos péptidos actuarían a través de un mecanismo directo o indirectamente modulando otros componentes o neurotransmisores, y en tal caso, ¿cuáles?

V. ¿POSIBLES USOS TERAPEUTICOS?

Parece prematuro aventurar que las opiopeptinas pudieran encontrar un uso en la clínica humana sin que por el momento conozcamos sus funciones fisiológicas. Inicialmente se pensó que si estos compuestos son analgésicos endógenos, podrían ser analgésicos ideales. Sin embargo, muy temprano en su estudio farmacológico se reconoció que la administración prolongada de estos compuestos induce tolerancia y dependencia física al igual -si no más- que la morfina y sus derivados. Por otro lado, debido a su peso molecular y susceptibilidad de degradación por las enzimas proteolíticas, es necesario desarrollar análogos estructurales que penetren con mayor facilidad la barrera hematoencefálica y compuestos más resistentes a la acción de peptidasas. Una aplicación interesante y de novedoso significado es el posible uso de los neuropéptidos opioides en la anestesia epidural. Estos compuestos por vía intratecal ofrecen una fuerte y prolongada analgesia de mucho mayor especificidad y seguridad que la que se puede lograr con anestésicos locales. Además, otra ventaja de estos productos es que la analgesia puede ser rápidamente revertida con el uso de los antagonistas selectivos.

Pero tal vez si los péptidos opioides como tales no pueden ser usados terapéuticamente, los antagonistas opiáceos pueden ofrecer mucho interés. La naloxona y la naltrexona han encontrado una importante aplicación como antídoto en casos de intoxicaciones agudas por opiáceos, y aún se debate su uso en programas de detoxificación de pacientes dependientes a los opioides. Además, como se ha discutido, si las endorfinas se movilizan en casos de stress, shock, o en enfermedades mentales, los antagonistas opiáceos serán de gran aplicación en clínica para prevenir estas situaciones o las complicaciones deri-

vadas de ellas. En este sentido, se estudia con entusiasmo el uso de naloxona para combatir ciertos tipos de obesidad, úlceras gastrointestinales, constipaciones crónicas y las alucinaciones auditivas producidas en pacientes esquizofrénicos.

VI. PERSPECTIVAS A FUTURO

Los péptidos opioides en cierto modo han popularizado el interés de los biólogos por los neuropéptidos con actividad biológica, y de esta forma han dejado entrever una puerta abierta para la exploración del sistema nervioso. El hecho que estos péptidos parecen estar íntimamente relacionados con el funcionamiento de algunas sinapsis, ya sea como eventuales neurotransmisores o como reguladores de la actividad de otros neurotransmisores, indica que estos compuestos deben jugar un rol importantísimo en la fisiología de la neurona. En este contexto, no debiera de llamar la atención que la B-endorfina y las encefalinas por ejemplo hayan sido encontradas en casi todas las formas de vida, desde los organismos unicelulares, los invertebrados y prácticamente en todos los vertebrados.

Experimentos en el futuro deberán aclarar las funciones, mecanismos operantes en las sinapsis, y como estos péptidos se integran a la regulación de la homeostasis del organismo. Por otro lado será necesario delinear y precisar las interacciones entre los subtipos de receptores opiáceos y aclarar la naturaleza química de los receptores. Se espera que las poderosas técnicas de la biología molecular invadan el campo de la neurobiología y conozcamos con mayores detalles la estructura, biosíntesis y meta-

bolismo de los receptores para los péptidos opioides y los mecanismos iónicos e intracelulares que traducen la asociación íntima de estos ligandos y de sus receptores. Además se espera que de la misma forma como se han estudiado los péptidos opioides surjan estudios orgánicos con otros neuropéptidos que prometen al igual que las opiopeptinas jugar un papel importante en la regulación de la sinapsis. Será crítico integrar estos conocimientos que ocurren a nivel sináptico con las funciones de otras células del organismo para así llegar a conocer cómo el ser humano razona, recuerda y se enamora, frutos de la capacidad maravillosa del organismo por adaptarse a su medio ambiente. En este contexto estas sustancias quizás nos lleven a entender algunas enfermedades mentales y el cómo curarlas.

Finalmente, vale la pena recordar que fueron los farmacólogos quienes en su prolijo estudio de la analgesia producida por el opio y secuaces han hermanado ahora con más fuerza que nunca la farmacología con la fisiología. Los opiáceos que hasta hace poco fueron de la preocupación exclusiva de los neurofarmacólogos, hoy son la motivación de neurobiólogos, endocrinólogos, biólogos moleculares, neurofisiólogos, psicólogos, bioquímicos, etc., hasta el punto que hoy la farmacología necesita de todas estas disciplinas para lograr un avance orgánico en el conocimiento de la biología de estos péptidos. Es evidente que esta asociación ha traído frutos muy fecundos y es de esperar que esta cooperación ecuménica crezca vigorosa para así llegar a entender las funciones de los péptidos opioides en salud y enfermedad.

REFERENCIAS

- Beaumont, A. and Hughes, I. Biology of opioid peptides. *Ann. Rev. of Pharmacol. Toxicol.* 19: 245-267, 1979.
- Goldstein, A., Tachibana, S., Lowney, L. I., Hunkapillu, M. and Mood. L. Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 76, 6666-6670, 1979.
- Huidobro-Toro, J.P., Caturay, E. M., Ling, N., Lee, N. M., Loh, H. H. and Way, E. L. Studies on the structural prerequisites for the activation of the B-endorphin receptor on the rat vas deferens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222, 262-269, 1982.
- Huidobro-Toro, J. P. and Way, E. L. Opiates, in *Psychopharmacology 1, Preclinical aspects*. Ed.: D.G. Graham-Smith, pp. 300-343, Excerpta Medica, Amsterdam (1983).
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A. and Morris, H. R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577-581, 1975.
- Kuhar, M., Pert, C. B. and Snyder, S. H. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 245, 447-450, 1973.
- Li, C. H. and Chung, D. Isolation and structure of an untrikontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 73, 1821-1826, 1976.
- Lord, J. A. H., Waterfield, A. A., Hughes, J. and Kosterlitz, H. W. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 267, 495-500, 1977.
- Martin, W. R., Eades, C.G., Thompson, J. A., Huppler, R. E. and Gilbert, P. E. The effects of morphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp.* 197, 517-526, 1976.
- Pert, C.B. and Snyder, S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous system. *Science (Washington)* 179, 1011-1014, 1973.
- Simon, E. J. and Hiller, J.M. The opiate receptors. *Ann Rev. of Pharmacol. Toxicol.* 18: 371-394, 1978.
- Simon, E. J., Hiller, J. M. and Edelman, Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic ³H-etorphine to rat brain homogenate. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 70, 1947-1949, 1973.
- Terenius, L. Endogenous peptides and analgesia. *Ann. Rev. of Pharmacol. Toxicol.* 18: 189-204, 1978.
- Viveros, O.H., Diliberto, E., Hazum, E. and Chang, K. J. Opiate-like materials in the adrenal medulla: evidence for storage and secretion with catecholamines. *Molec. Pharmacol.* 16, 1101-1106, 1979.
- Yoshimura, K., Huidobro-Toro, J. P., Lee, N. M., Loh, H. H. and Way, E. L. Kappa-opioid properties of dynorphin and its peptide fragments on the guinea pig ileum. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 222, 71-79, 1982.

